

OCTROOIRAAD

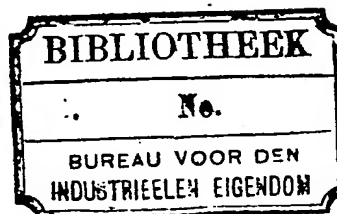


NEDERLAND.

OCTROOI

No. 1.

KLASSE 12 p.



Aanvraag No. 514 Ned. ingediend .: 21 Juni 1912 te 12 uur 50 minuten n.m.  
Aanvraag openbaargemaakt. . . .: 16 September 1912.  
Octrooischrift uitgegeven. . . .: 7 Mei 1918.  
Dagteekening van het octrooi . . .: 3 April 1913.  
Voorrang overeenkomstig art. 7 der  
Octrooiwet 1910, Stbl. No. 313, vanaf: 4 Juli 1911 (Duitschland).

C. F. BOEHRINGER & ZONEN,

Fabriek van Chemische producten, te Mannheim-Waldhof (Duitschland).

Werkwijze ter bereiding van dubbelzouten van morphine en narkotine  
voor therapeutisch gebruik.

Bij de toepassing van morphine in de geneeskunde is de verlamming van het ademhalingscentrum, in vele gevallen, als ongewenschte nevenwerking waar te nemen.

5 Nu werd het tot heden onbekende feit ontdekt, dat deze nevenwerking belangrijk verminderd en zelfs geheel onderdrukt kan worden, wanneer men, tegelijk met de morphine, zekere hoeveelheid narkotine toedient.  
10 Voor dit doel was het natuurlijk gewenscht in de praktijk over eenvoudige verbindingen te beschikken, in welke de beide alkaloiden in eene constante verhouding aanwezig zijn, en de vervaardiging van zulke verbindingen is — zooals de desbetreffende proeven hebben uitgewezen — inderdaad mogelijk, wanneer men twee- en meerbasische zuren op morphine en narkotine laat inwerken en wel  
20 zoo, dat de ontstaande zouten de beide alkaloiden in dezelfde moleculaire verhouding of in de verhouding van 1 molecule morphine en twee en meer moleculen narkotine of van 1 molecule narkotine op twee en meer moleculen morphine bevatten. De vervaardiging der nieuwe verbindingen kan op verschillende manieren geschieden, bijv. door indamping der waterige of alcoholische oplossing der samenstellende deelen, door  
25 neerslaan van hare alcoholische oplossing

met aether of door dubbele omzetting harer zouten.

De nieuwe verbindingen zijn kristallijne stoffen, die veelal in alcohol gemakkelijk oplossen en ook in warm water goed oplosbaar zijn; in koud water lossen vele van haar eveneens vrij goed op; in aether en andere gebruikelijke organische oplossingsmiddelen zijn zij echter onoplosbaar. Bijzonder geschikt voor geneeskundige toepassing is gebleken het zout, bestaande uit 1 molecule morphine en 1 molecule narkotine met 1 molecule mekonzuur, het zuur, dat ook in de opium in verbinding met de genoemde alkaloiden wordt aangetroffen.

Voorbeelden.

1) Mekonzuur — Morphine — Narkotine.  
 $C_7H_4O_7 \cdot C_{17}H_{19}NO_8 \cdot C_{22}H_{23}NO_7 + 4H_2O$ .

2,54 deelen mekonzuur worden in ongeveer 50 deelen alcohol onder verwarming opgelost en achtereenvolgens 3,03 deelen fijne poedervormige morphine en 4,13 deelen narkotine bijgevoegd.

De gefiltreerde oplossing wordt met aether neergeslagen, waardoor men het zout in homogene witte kristalletjes verkrijgt, die

in water en warmen alkohol gemakkelijk oplossen. De verbinding bevat 4 moleculen kristalwater (gevonden 7,9%  $H_2O$  berekend 7,5%  $H_2O$ ); de analyse van het, van het kristalwater ontdane, zout gaf de volgende uitkomsten:

gevonden: C 61,15% H 5,26%

Berekend uit  $C_{46}H_{46}O_{17}N_2$  C 61,47%  
H 5,12%

10 2) *Benzoltrisulfozuur - Morphine - Di-narkotine.*  
 $C_6H_3(SO_3H)_3 \cdot C_{17}H_{19}NO_3 \cdot (C_{22}H_{23}NO_7)_2 + 2H_2O$

3,75 deelen benzoltrisulfozuur worden in 50 deelen alkohol van 50% opgelost en met alcoholische oplossingen van 3,03 deelen morphine (1 mol.) en 8,26 deelen narkotine (2 mol.) vermengd.

De gefiltreerde alcoholische oplossing wordt in het luchtledige bij ongeveer 50° ingedampt.

Het op die wijze verkregen zout is moeilijk oplosbaar in koud water, gemakkelijk oplosbaar in warm water en alkohol.

Analyse:

25 gevonden: C 55,00% H 5,22% S 6,47%  
berekend: C 54,85% H 5,19% S 6,55%

3) *Phenoldisulfozuur - Morphine - Narkotine.*

30  $C_6H_3(OH)(SO_3H)_2 \cdot C_{17}H_{19}NO_3 \cdot (C_{22}H_{23}NO_7)_2 + 2H_2O$

4,69 deelen phenoldisulfozuur-barium worden in 100 deelen water opgelost en met eene waterige oplossing van 3,79 deelen morphinesulfaat en 4,98 deelen narkotinesulfaat vermengd. Men verwarmt eenigen tijd op een waterbad, filtreert het bariumsulfaat af en dampt de oplossing in het luchtledige in.

Het zoo verkregen zout is moeilijk oplosbaar in koud water, gemakkelijk oplosbaar in alkohol en warm water.

4) *Disulfosalicylzuur - Morphine - Di-narkotine.*

45  $C_6H_3(OH)(COOH)(SO_3H)_2 \cdot C_{17}H_{19}NO_3 \cdot (C_{22}H_{23}NO_7)_2 + H_2O$

3,7 deelen disulfosalicylzuur (zie tijdschrift Gazz. chim. ital. 18 (1888) blz. 347) worden in 50 deelen alkohol van 50% opgelost:

aan de warme oplossing achtereenvolgens 3,03 deelen morphine (1 mol.) en 8,26 deelen narkotine (2 mol.) toegevoegd en daarna wordt in het luchtledige ingedampt.

Het op deze wijze verkregen zout is moeilijk oplosbaar in warm en koud water, gemakkelijk oplosbaar in alkohol.

5) *Disulfosalicylzuur - Di-morphine - Narkotine.*

$C_6H_3(OH)(COOH)(SO_3H)_2 \cdot (C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot (C_{22}H_{23}NO_7)_2 + 2H_2O$  10

3,7 deelen disulfosalicylzuur, 6,06 deelen morphine (2 mol.) en 4,13 deelen narkotine worden, als in het voorgaande voorbeeld, in oplossing gebracht en de gefiltreerde oplossing in het luchtledige ingedampt. Het zout is in koud water moeilijk, in alkohol en warm water gemakkelijk oplosbaar.

Analyse:

gevonden: C 56,6% H 5,42%  $H_2O$  3,06%  
berekend: C 57,4% H 5,30%  $H_2O$  2,73% 20

6) *Zwavelzuur - Morphine - Narkotine.*

$H_2SO_4 \cdot (C_{17}H_{19}NO_3) \cdot (C_{22}H_{23}NO_7) + \frac{1}{2}H_2O$

6,0 deelen morphine en 8,2 deelen narkotine worden in 40 deelen normaal zwavelzuur opgelost en in het luchtledige ingedampt. Het zout is gemakkelijk oplosbaar in water en verdund alkohol en onderscheidt zich, wat betreft smeltpunt en oplosbaarheid bijv. in water, bepaaldelijk van een mengsel der afzonderlijke sulfaten in de moleculaire verhouding.

Op grond van het bovenstaande wordt, hetgeen in deze uitvinding nieuw is en waarvoor het uitsluitend recht in den vorm van een octrooi verlangd wordt, samengevat in de volgende:

# Conclusie.

De volgende werkwijze ter bereiding van dubbelzouten van morphine en narkotine voor therapeutisch gebruik:

Men laat een twee- of meer-basisch zuur op een of meer moleculen morphine en op een of meer moleculen narkotine inwerken en scheidt de op die wijze verkregen alkaloidzouten volgens een der gebruikelijke methoden af.